

EP04/8208

28 OCT 2004



MINISTERIO  
DE INDUSTRIA, TURISMO  
Y COMERCIO



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

REC'D 09 NOV 2004

WIPO

PCT

## CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200301746 , que tiene fecha de presentación en este Organismo el 24 de de Julio de 2003

Madrid, 14 de Octubre de 2004

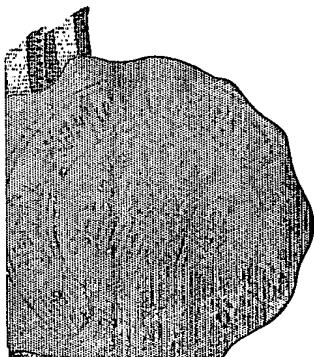
El Director del Departamento de Patentes  
e Información Tecnológica.

P.D.

*[Firma manuscrita]*

M<sup>a</sup> DEL MAR BIARGE MARTÍNEZ

BEST AVAILABLE COPY





MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

# INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

**P200301746**

**03 JUL 24 -9 :47**

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN:

CÓDIGO

**MADRID**

**28**

(1) MODALIDAD:

☒ **PATENTE DE INVENCION**

☐ **MODELO DE UTILIDAD**

(2) TIPO DE SOLICITUD:

☐ ADICIÓN A LA PATENTE

☐ SOLICITUD DIVISIONAL

☐ CAMBIO DE MODALIDAD

☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA

☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN:

MODALIDAD

N° SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

(5) SOLICITANTE (S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

**FERRER INTERNACIONAL, S.A.**

NOMBRE

NACIONALIDAD

**ESPAÑOLA**

CÓDIGO PAÍS

**ES**

DNI/CIF

**A08041162**

CNAE

PYME

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO **GRAN VIA CARLOS III, 94**

LOCALIDAD **BARCELONA**

PROVINCIA **BARCELONA**

PAÍS RESIDENCIA **ESPAÑA**

NACIONALIDAD **ESPAÑOLA**

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CÓDIGO POSTAL **08028**

CÓDIGO PAÍS **ES**

CÓDIGO PAÍS **ES**

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

**1/4 ANGLADA BURNIOL**  
**2/4 PALOMER BENET**

NOMBRE

**LUIS**  
**ALBERT**

NACIONALIDAD

**ESPAÑOLA**  
**ESPAÑOLA**

CÓDIGO

**PAÍS**  
**ES**  
**ES**

(8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☐ INVENC. LABORAL

☒ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

(10) TÍTULO DE LA INVENCION:

**N-[3-(3-SUSTITUIDAS-PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDIN-7-IL)-FENIL]-SULFONAMIDAS Y COMPOSICIONES Y METODOS RELACIONADOS**

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☒ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO

PAÍS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

☐

(15) AGENTE /REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLENÉSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

**CIVANTO VILLAR, ALICIA (0572-X)**

**JUAN RAMON JIMENEZ, 22. 28036 MADRID.**

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN N° DE PÁGINAS: **29**

☒ N° DE REIVINDICACIONES: **6**

☐ DIBUJOS. N° DE PÁGINAS:

☐ LISTA DE SECUENCIAS N° DE PÁGINAS:

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD

☒ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

☒ OTROS: **Documento Cesión derechos**

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

*Alicia Villar*

(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

*[Firma]*

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

informacion@oeppm.es

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

# HOJA DE INFORMACION COMPLEMENTARIA

NÚMERO DE SOLICITUD

**P200301746**

FECHA DE PRESENTACIÓN

☒ **PATENTE DE INVENCION**

☐ **MODELO DE UTILIDAD**

(5) SOLICITANTES:

APELLIDOS O  
DENOMINACIÓN SOCIAL

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO  
PAÍS

DNI/CIF

CNAE

PYME

(7) INVENTORES:

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

3/4 PRINCEP MOTA

4/4 GUGLIETTA

MARTA  
ANTONIO

ESPAÑOLA  
ITALIANA

(12) EXPOSICIONES OFICIALES:

LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO  
PAÍS

NÚMERO

FECHA

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

**P200301743**

FECHA DE PRESENTACIÓN

## RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

### **N-[3-(3-SUSTITUIDAS-PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDIN-7-IL)-FENIL]-SULFONAMIDAS Y COMPOSICIONES Y METODOS RELACIONADOS**

Consiste en nuevas N-[3-(3-sustituidas-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-sulfonamidas, así como su preparación, sus usos para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor GABA-A y sus composiciones.

GRÁFICO



12

## SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

P200301746

|    |                                       |
|----|---------------------------------------|
| 21 | NÚMERO DE SOLICITUD                   |
| 22 | FECHA DE PRESENTACIÓN<br>24 JUL. 2003 |
| 62 | PATENTE DE LA QUE ES<br>DIVISORIA     |

31 NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

32 FECHA

33 PAÍS

71 SOLICITANTE (S)

FERRER INTERNACIONAL, S.A.

DOMICILIO Gran Vía Carlos III, 94. 08028 BARCELONA

NACIONALIDAD Española

72 INVENTOR (ES) Luis Anglada Burniol, Albert Palomer Benet, Marta Princep Mota y Antonio Guglietta

51 Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

54 TÍTULO DE LA INVENCION

N-[3-(3-SUSTITUIDAS-PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDIN-7-IL)-FENIL]-  
SULFONAMIDAS Y COMPOSICIONES Y METODOS RELACIONADOS

57 RESUMEN

N-[3-(3-SUSTITUIDAS-PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDIN-7-IL)-FENIL]-SULFONAMIDAS Y COMPOSICIONES Y METODOS  
RELACIONADOS

Consiste en nuevas N-[3-(3-sustituidas-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-sulfonamidas, así como su preparación, sus usos para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor GABA-A y sus composiciones.

**N-[3-(3-SUSTITUIDAS-PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDIN-7-IL)-FENIL]-  
SULFONAMIDAS Y COMPOSICIONES Y MÉTODOS RELACIONADOS**

5      **Sector de la técnica**

Esta invención se encuadra en el sector técnico de agentes con afinidad sobre el receptor GABA-A, más concretamente en el relativo a las pirazolo[1,5-a]pirimidinas.

10

**Estado de la técnica**

15

El receptor GABA-A (ácido gama-aminobutírico<sub>A</sub>) es una proteína de estructura pentamérica que forma un canal iónico de membrana. Está implicado en la regulación de la sedación, la ansiedad, la tensión muscular, la actividad epileptogénica y las funciones de la memoria. Estas acciones se deben a subunidades definidas de dicho receptor, principalmente la  $\alpha 1$  y la  $\alpha 2$ .

20

La sedación es modulada por la subunidad  $\alpha 1$ . Así, la acción sedante e hipnótica del Zolpidem es mediada por los receptores  $\alpha 1$  *in vivo*, por los que tiene gran afinidad. Análogamente, la acción hipnótica del Zaleplón está mediada también por los receptores  $\alpha 1$ .

25

30

La acción ansiolítica del Diazepam está mediada por el aumento de la transmisión GABAérgica en una población de neuronas que expresan a los receptores  $\alpha 2$ . Esto indica que los receptores  $\alpha 2$  son dianas altamente específicas para el tratamiento de la ansiedad.

La relajación muscular en el Diazepam está mediada principalmente por los receptores  $\alpha 2$ , dado que estos receptores exhiben una expresión altamente específica en la médula espinal.

5

El efecto anticonvulsivo del Diazepam se debe parcialmente a los receptores  $\alpha 1$ . En el Diazepam, compuesto que disminuye la memoria, la amnesia anterógrada está mediada por los receptores  $\alpha 1$ .

10

El receptor GABA-A y sus subunidades  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  han sido revisados ampliamente por H. Möhler et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 300, 2-8, 2002; H. Möhler et al., Curr. Opin. Pharmacol., 1, 22-25, 2001; U. Rudolph et al., Nature, 401, 796-800, 1999; y D. J. Nutt et al., Br. J. Psychiatry, 179, 390-396, 2001.

15

El Diazepam y otras benzodiazepinas clásicas se usan ampliamente como ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivos y relajantes musculares, con efectos secundarios que incluyen la amnesia anterógrada, la disminución de la actividad motora y la potenciación de los efectos del etanol.

20

En este contexto, los compuestos de la presente invención son ligandos de las subunidades  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  del receptor GABA-A con aplicación clínica en las alteraciones del sueño, preferentemente el insomnio, en la ansiedad y en la epilepsia.

25

30

El insomnio es una enfermedad altamente prevalente. En su forma crónica afecta a un 10% de la población, alcanzando

un 30% cuando además se contabiliza el insomnio transitorio. Se considera insomnio la dificultad en quedarse dormido o en mantener el sueño, asociándose con importantes efectos al día siguiente como cansancio, falta de energía, baja concentración e irritabilidad. El impacto social y sanitario de esta dolencia es importante con evidentes repercusiones socioeconómicas.

Los tratamientos farmacológicos utilizados fueron en primer lugar los barbitúricos y el hidrato de cloral, presentando numerosos efectos adversos reconocidos (toxicidad por sobredosis, inducción metabólica, dependencia y tolerancia elevadas) además de afectar la arquitectura del sueño disminuyendo sobre todo la duración y el número de episodios de sueño REM. Posteriormente, las benzodiazepinas supusieron un importante avance terapéutico, con menor toxicidad pero siguieron presentando problemas graves de dependencia, relajación muscular, amnesia y fenómenos de rebote del insomnio al retirar la medicación.

La última aproximación terapéutica reconocida ha sido la introducción de los compuestos hipnóticos no-benzodiazepínicos como las pirrolo[3,4-b]pirazinas (Zopiclone), las imidazo[1,2-a]piridinas (Zolpidem) y por último las pirazolo[1,5-a]pirimidinas (Zaleplón). Posteriormente, han entrado en desarrollo dos nuevas pirazolo[1,5-a]pirimidinas, el Indiplón y el Ocinaplón, este último con acción más bien ansiolítica. Todos estos compuestos presentan una rápida inducción del sueño, tienen menores efectos al día después, menor potencial de abuso y menor fenómeno de rebote que las benzodiazepinas. El mecanismo de acción de estos compuestos es la activación alostérica del receptor GABA-A mediante su unión al sitio



de unión de las benzodiazepinas (C. F. P. George, The Lancet, 358, 1623-1626, 2001). En tanto que las benzodiazepinas son ligandos inespecíficos en el sitio de unión del receptor GABA-A, Zolpidem y Zaleplón muestran una mayor selectividad por la subunidad  $\alpha 1$ . A pesar de ello siguen afectando la arquitectura del sueño y en tratamientos prolongados pueden inducir dependencia.

En los documentos de patente US 4.626.538 (Zaleplón), US 4.654.347, US 6.399.621 (Indiplón) y EP 129.847 (Ocinaplón) se proponen pirazolo[1,5-a]pirimidinas hipnóticas.

La investigación de nuevos compuestos activos para el tratamiento del insomnio responde a una necesidad sanitaria primordial porque incluso los hipnóticos de reciente introducción en terapéutica siguen afectando la arquitectura del sueño y en tratamientos prolongados pueden inducir dependencia.

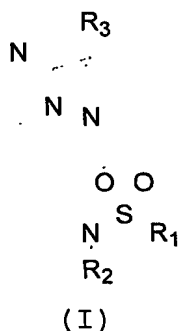
Es por tanto deseable la obtención de nuevos hipnóticos con menor riesgo de efectos secundarios.

Para ello, la presente invención se centra en nuevas N-[3-(3-sustituidas-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-sulfonamidas activas frente al receptor GABA-A y en concreto frente a las subunidades  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  de dicho receptor. Como consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y la prevención de todas aquellas enfermedades mediadas por las subunidades  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  del receptor GABA-A. Son ejemplos no limitativos de dichas enfermedades, las alteraciones del sueño, preferentemente el insomnio, la ansiedad y la epilepsia.

Son ejemplos no limitativos de las indicaciones propias de los compuestos de la presente invención todas aquellas enfermedades o situaciones en que se necesite una inducción del sueño, tales como el insomnio o la anestesia, de la sedación o de la relajación muscular.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a las nuevas N-[3-(3-sustituidas-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-sulfonamidas de fórmula (I)



y sus sales farmacéuticamente aceptables;

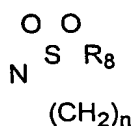
donde

R<sub>1</sub> se selecciona entre alquil, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-N(dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)), fenil, fenil monosustituido, furanil, tienil, tiazolil y piridil;

R<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) y cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);

o bien

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman un ciclo de estructura:



donde n es un entero de 0 a 3 inclusive;

R<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN, -SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, -NH-R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO-NHR<sub>6</sub>, COOR<sub>6</sub>, -C(NR<sub>7</sub>)R<sub>6</sub>, fenil, fenil sustituido, heteroaril y heteroaril sustituido;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), aril y heteroaril;

R<sub>6</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenil, fenil sustituido, furanil, furanil sustituido, tienil, tienil sustituido, tiazolil, tiazolil sustituido, piridil y piridil sustituido;

R<sub>7</sub> se selecciona entre alquil, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -OH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-N(dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)), fenil, fenil monosustituido, furanil, tienil, tiazolil y piridil; y

R<sub>8</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), aril y heteroaril sustituido o no; a condición de que:

R<sub>1</sub> no puede ser p-tolil y R<sub>2</sub> metil y R<sub>3</sub> benzoil simultáneamente; y

R<sub>1</sub> no puede ser p-tolil y R<sub>2</sub> etil y R<sub>3</sub> furanil-2-carbonil simultáneamente.

La patente US 4.654.347 describe en su ejemplo 80 el compuesto N-[3-(3-benzoil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil]-N,4-dimetil-bencenosulfonamida y la patente EP 129.847 describe en su ejemplo 166 el compuesto N-etil-N-[3-[3-(2-furanilcarbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]fenil]-4-metil-bencenosulfonamida. En dichas patentes estos dos compuestos aparecen simplemente como intermedios de síntesis, sin que se consideren sustancias con actividad

farmacológica de interés. Por tanto, este hecho no sugiere que compuestos análogos, como los de la presente invención, puedan tener un interesante valor terapéutico, hallazgo que ha sido descubierto por los solicitantes de forma inesperada. Dichos dos compuestos están comprendidos en la fórmula general (I), por lo que ambos se han excluido expresamente del ámbito de la presente invención.

Preferentemente la presente invención se refiere a las nuevas N-[3-(3-sustituídas-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-sulfonamidas de fórmula (I) donde R<sub>1</sub> se selecciona entre metil, etil, n-propil, n-butil, fenil y 4-metoxifenil; R<sub>2</sub> se selecciona entre metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, ciclopropil y 2-propinil; y R<sub>3</sub> se selecciona entre un grupo ciano y un grupo tiofen-2-carbonil.

El término sales farmacéuticamente aceptables, según se utiliza aquí, incluye cualquier sal tanto con ácidos inorgánicos como orgánicos, tales como el bromhídrico, el clorhídrico, el fosfórico, el nítrico, el sulfúrico, el acético, el adípico, el aspártico, el bencenesulfónico, el benzoico, el cítrico, el etansulfónico, el fórmico, el fumárico, el glutámico, el láctico, el maleico, el málico, el malónico, el mandélico, el metansulfónico, el 1,5-naftalendisulfónico, el oxálico, el piválico, el propiónico, el p-toluensulfónico, el succínico, el tartárico y similares.

Son compuestos preferidos de la presente invención los siguientes:

N-[3-(3-Ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-metansulfonamida;

N-[3-(3-Ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-metansulfonamida;

N-[3-(3-Ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-bencenosulfonamida;

5 N-[3-(3-Ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-bencenosulfonamida;

N-Metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;

10 N-Etil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;

N-Metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-bencenosulfonamida; y

N-Etil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-bencenosulfonamida.

15 Otro aspecto de esta invención es proporcionar un procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula (I) y de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor GABA-A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente  
25 aceptables.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación de la subunidad  $\alpha 1$  del receptor GABA-A en un  
30 mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación de la subunidad  $\alpha 2$  del receptor GABA-A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para el tratamiento o la prevención de la ansiedad en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para el tratamiento o la prevención de la epilepsia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para el tratamiento o la prevención de las alteraciones del sueño en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para el tratamiento o la prevención del insomnio en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para la inducción de sedación-hipnosis en un mamífero que

comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para la inducción de anestesia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

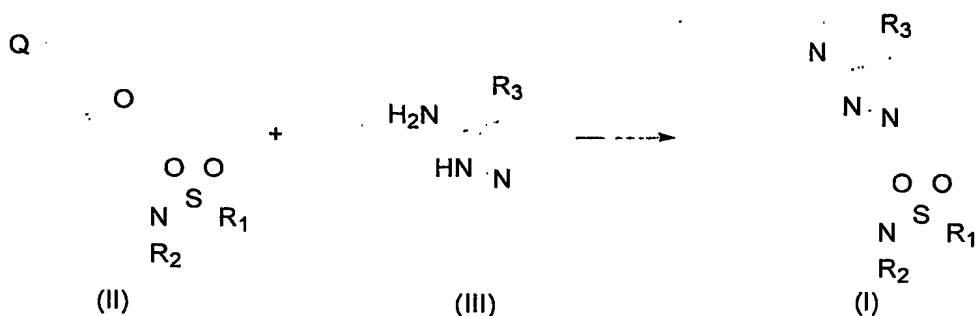
10 Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para modular el tiempo necesario para inducir el sueño y su duración en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para la inducción de relajación muscular en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Otro aspecto de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables en asociación con excipientes terapéuticamente inertes.

25 Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse según la reacción del Esquema 1.

30



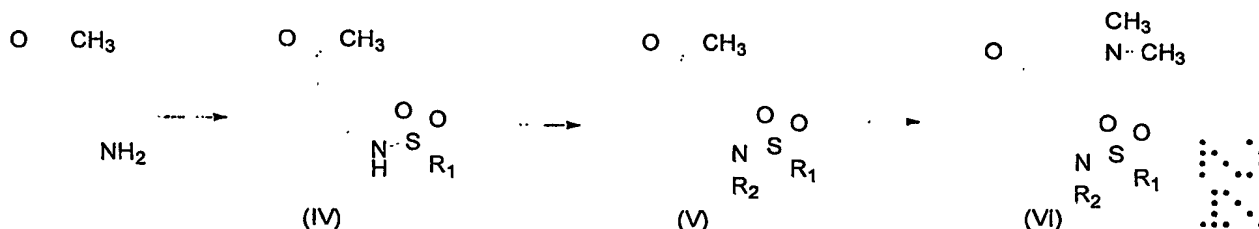
Esquema 1

$R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los valores indicados anteriormente y Q es un grupo saliente adecuado seleccionado entre N(dialquil( $C_1-C_6$ )), alquiltio( $C_1-C_6$ ) y alcoxi( $C_1-C_6$ ). Preferentemente Q se elige entre dimetilamino, metiltio o metoxi.

La reacción entre el amino pirazol de fórmula general (III) y la adecuadamente sustituida 1-aryl-2-propen-1-ona (II) se lleva a cabo en un disolvente prótico o aprótico polar inerte tal como ácido acético glacial, etanol, metanol, dimetilformamida o dimetilsulfóxido a temperaturas comprendidas entre 50° y 130 °C. El tiempo de reacción es de varias horas, transcurridas las cuales se elimina el disolvente y se reparte el residuo obtenido entre una disolución acuosa de bicarbonato sódico y diclorometano. El crudo resultante de evaporar a sequedad la fase orgánica puede purificarse por uno de los siguientes métodos: (a) Cromatografía sobre sílica gel utilizando acetato de etilo o diclorometano/metanol como eluyente; o (b) Cristalización en un disolvente adecuado (acetato de etilo, etanol, metanol, etc).



El intermedio de fórmula (II) cuando Q es dimetilamino (intermedio (VI)) puede obtenerse siguiendo la secuencia de reacciones del Esquema 2.



Esquema 2

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados indicados anteriormente.

10 Las sulfonamidas de fórmula (IV) se preparan según el método descrito por R. H. Uloth et al (J. Med. Chem. 9, 88-96, 1966).

15 La correspondiente alquilación de las sulfonamidas (IV) para alcanzar los intermedios de fórmula (V) se efectúa, según metodología bien conocida por los expertos en química orgánica, vía formación del correspondiente anión y posterior reacción con un haluro de alquilo.

20 Las enamionas de fórmula (VI) se preparan de acuerdo con los métodos generales de síntesis de enaminas descritos por J. M. Domagala et al (J. Heterocyclic Chem., 26(4), 1147-58, 1989); y K. Sawada et al (Chem. Pharm. Bull., 49(7), 799-813, 2001), por reacción entre la correspondiente acetofenona y el dimetil acetal de la N,N-dimetilformamida o el reactivo de Brederick (tert-butoxibis(dimetilamino) metano).

25

A partir de los compuestos de fórmula general (I) es posible la obtención de sus sales farmacéuticamente aceptables por tratamiento con los ácidos correspondientes.

5 Los solicitantes han descubierto que los compuestos de la presente invención presentan una relevante afinidad por las subunidades  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  del receptor GABA-A, según se demuestra en las Tablas 1 y 2. Estos resultados *in vitro* se han corroborado en las pruebas de sedación-hipnosis *in vivo*, cuyos resultados se recogen en la Tabla 3.

De acuerdo con los resultados obtenidos, ciertos compuestos de la presente invención manifiestan sorprendentemente unas actividades farmacológicas tanto *in vitro* como *in vivo* análogas o superiores a los compuestos del estado de la técnica. Todos estos resultados apoyan su uso en todas aquellas enfermedades o situaciones moduladas por las subunidades  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  del receptor GABA-A en las que se necesite una inducción del sueño, tales como el insomnio o la anestesia, una inducción de la sedación o una inducción de la relajación muscular.

La determinación de las actividades farmacológicas de los compuestos de la siguiente invención se ha efectuado de la manera siguiente.

(a) Ensayos de unión a ligando. Determinación de la afinidad de las compuestos por las subunidades  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  del receptor GABA-A.

30 Se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley de peso comprendido entre 200-250 g en el momento del experimento. Tras decapitación del animal, el cerebelo (tejido que

contiene mayoritariamente la subunidad  $\alpha 1$  del receptor del GABA-A) y la médula espinal (tejido que contiene mayoritariamente la subunidad  $\alpha 2$  del receptor del GABA-A) fueron extraídos. La preparación de las membranas se realizó según el método descrito por J. Lameh et al (Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry, 24, 979-991, 2000). Los tejidos, una vez pesados, se suspendieron en tampón tris·HCl 50 mM pH 7.7 en una relación 1:40 (P/V) y fueron homogeneizados. A continuación, se centrifugaron a 20000 g durante 10 min a 7°C. El pellet obtenido se resuspendió en las mismas condiciones, centrifugándose otra vez. El pellet final obtenido se resuspendió en el mínimo volumen y se guardó durante la noche congelado a -80°C. Al día siguiente, se repitió el proceso hasta resuspenderse el pellet final en una relación 1:10 (P/V).

Para estudiar la afinidad de los compuestos se realizaron ensayos de competición utilizando como ligando marcado flumazenilo. Los ensayos se realizaron según los métodos descritos por S. Arbilla et al (Eur. J. Pharmacol., 130, 257-263, 1986); e Y. Wu et al (Eur. J. Pharmacol., 278, 125-132, 1995). Se incubaron las membranas que contienen los receptores objetos de estudio, el flumazenilo marcado radiactivamente a una concentración final de 1 nM, y concentraciones crecientes de la entidad química a estudiar, en un volumen total de 500  $\mu$ l en tampón de ensayo Tris·HCl 50 mM pH 7.4. En paralelo, se incubaron las membranas únicamente con el flumazenilo marcado (totales, 100% unión) y en presencia de una concentración elevada de flumazenilo sin marcar (inespecífico, estimación del % de unión inespecífica del ligando marcado). Las reacciones se iniciaron al añadir el ligando marcado y se incubaron durante 60 minutos a una temperatura de 0°C. Al finalizar el periodo de incubación, los tubos se filtraron utilizando

un harvester Brandel modelo M-48R, y se lavaron tres veces con tampón de ensayo frío. El harvester contiene un filtro GF/B en el cual quedan retenidas las membranas con los receptores y el ligando marcado que se ha unido a éstos. Los filtros son retirados y se dejan secar. Una vez secos, se cortan, se introducen en viales y se les añade líquido de centelleo dejándose durante toda la noche en agitación hasta el día siguiente que se pondrán a contar. Para el conteo se utilizó un contador de centelleo Packard modelo Tricarb.

Para el análisis de los resultados se calculó el % de unión específica para cada concentración del compuesto a estudiar según:

$$\% \text{ unión específica} = (X-I/T-I) * 100$$

donde,

X: cantidad de ligando unido para cada concentración del compuesto.

T: totales, cantidad máxima unida del ligando marcado.

I: inespecífico, cantidad de ligando marcado unido de forma inespecífica, independiente del receptor de estudio.

Cada concentración de compuesto se ensayó por duplicado y con el valor medio se obtuvieron los valores experimentales de % de unión específica representándose frente a la concentración de compuesto. Los valores así obtenidos se ajustaron a una ecuación para ensayos de competición (SigmaPlot, SPSS Inc.) calculándose el valor de la  $CI_{50}$  (concentración del compuesto que inhibe el 50% de la unión específica). A partir de los valores de  $CI_{50}$  se calcularon las  $K_i$  (constantes de inhibición) según la fórmula de Cheng-Prusoff (Y. Cheng y W. H. Prusoff, Biochem. Pharmacol., 22(23), 3099-3108, 1973). Los resultados de estas pruebas se detallan en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Afinidad por la subunidad  $\alpha 1$  del receptor GABA-A

| Compuesto | $K_i$ (nM) |
|-----------|------------|
| Ejemplo 2 | 74.5       |
| Ejemplo 3 | 7.4        |
| Ejemplo 5 | 13.4       |
| Ejemplo 6 | 3.0        |
| Zaleplón  | 198.9      |

Tabla 2 Afinidad por la subunidad  $\alpha 2$  del receptor GABA-A

| Compuesto | $K_i$ (nM) |
|-----------|------------|
| Ejemplo 2 | 831.3      |
| Ejemplo 3 | 36.7       |
| Ejemplo 5 | 290.2      |
| Ejemplo 6 | 34.9       |
| Zaleplón  | 1302.5     |

(b) Determinación de la actividad predictiva de sedación-hipnosis *in vivo*.

Los efectos *in vivo* de estos compuestos fueron evaluados mediante una prueba predictiva de sedación-hipnosis en ratón (D. J. Sanger et al., Eur. J. Pharmacol., 313, 35-42, 1996; y G. Griebel et al., Psychopharmacology, 146, 205-213, 1999).

Se utilizaron grupos de 5 a 8 ratones macho CD1 de 22 a 26 g de peso en el momento de la prueba. Los compuestos se administraron, en suspensión en agar al 0.25% con una gota de Tween 80, por vía intraperitoneal en dosis únicas equimoleculares y a un volumen de administración de 10 ml/Kg. Los animales control recibieron sólo vehículo. Se

cuantificó, mediante un Actisystem DAS16 (Panlab SL), el desplazamiento (número de contajes) realizado por los animales durante 30 min, en intervalos de 5 min, tras la administración de los compuestos. Se calculó el porcentaje de inhibición del desplazamiento de los animales tratados respecto a los animales control despreciando los primeros 5 min. Los resultados de esta prueba se detallan en la Tabla 3.

Tabla 3. Determinación de la sedación-hipnosis en ratón.

| Compuesto | % Inhibición actividad motora |
|-----------|-------------------------------|
| Ejemplo 2 | 71.39                         |
| Ejemplo 3 | 93.58                         |
| Ejemplo 5 | 80.91                         |
| Ejemplo 6 | 66.55                         |
| Zaleplón  | 47.17                         |

Los siguientes ejemplos ilustran, pero no limitan, el ámbito de la presente invención.

**Ejemplo 1:** N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-metansulfonamida

1.58 g (6.96 mmoles) de N-(3-acetil-fenil)-N-metil-metansulfonamida se disuelven en 15 ml de dimetil-acetal de la N,N-dimetilformamida y la disolución resultante se mantiene a reflujo por espacio de 18 horas. Se elimina el exceso de reactivo volátil por destilación a presión reducida obteniéndose un crudo que se cromatografía sobre sílica gel utilizando un gradiente de acetato de

etilo/metanol como eluyente. Se obtienen 1.12 g (R= 88.6%) en forma de un sólido blanco amarillento que corresponde a la N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil metansulfonamida.

5

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.91 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.26 (3H, s), 5.79 (1H, d, J= 12.4 Hz), 7.44 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.49-7.52 1H, m), 7.71 (1H, d, J= 12.4 Hz), 7.78-7.81 (2H, m).

10

MS (ES)  $m/z$  = 283 (MH $^+$ )

HPLC = 99.2%

**Ejemplo 2:** N-[3-(3-Ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-metansulfonamida

15

0.1 g (0.93 mmoles) de 4-ciano-2H-pirazol-3-ilamina y 0.26 g (0.93 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-metansulfonamida disueltos en 10 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de coloración amarillenta que pesa 217 mg (R= 71%) correspondiente a la N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-metansulfonamida, m.p.= 193-195 °C.

25

30

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.01 (3H, s), 3.30 (3H, s), 7.60 (1H, d,  $J$ = 4.8 Hz), 7.65-7.67 (2H, m), 8.00-8.02 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.91 (1H, d,  $J$ = 4.8 Hz).

MS (ES)  $m/z$  = 328 (MH $^+$ )

5 HPLC = 95.9%

**Ejemplo 3:** N-Metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo  
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida

10 0.1 g (0.52 mmoles) de (5-amino-1H-pirazol-4-il)-tiofen-2-il-metanona y 0.146 g (0.93 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-  
metansulfonamida (obtenido según se describe en el ejemplo anterior) disueltos en 10 ml de ácido acético glacial se  
15 mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato  
sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con  
20 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da  
un sólido de coloración amarillenta que pesa 178 mg (R=  
25 83%) correspondiente a la N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-  
metansulfonamida m.p. = 169-170 °C .

30  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.02 (3H, s), 3.32 (3H, s), 7.29 (1H, t,  $J$ = 6 Hz), 7.54 (1H, d,  $J$ = 4.4 Hz), 7.62-7.67 (2H, m), 8.02-8.04 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.20 (1H, d,  $J$ = 6 Hz), 8.80 (1H, s), 8.89 (1H, d,  $J$ = 4.4 Hz).



MS (ES)  $m/z$  = 413 (MH<sup>+</sup>)

HPLC = 99.2%

**Ejemplo 4:** N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-  
N-etil-metansulfonamida

1.1 g (4.56 mmoles) de N-(3-acetil-fenil)-N-etil-metansulfonamida se disuelven en 10 ml de dimetil acetal de la N,N-dimetilformamida y la disolución resultante se mantiene a reflujo por espacio de 18 horas. Se elimina el exceso de reactivo volátil por destilación a presión reducida obteniéndose un crudo que se cromatografía sobre sílica gel utilizando un gradiente de acetato de etilo/metanol como eluyente. Se obtienen 1.2 g (R= 88.6%) en forma de un sólido blanco amarillento que corresponde a la N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-etil metansulfonamida.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.23 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.88 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.76 (2H, q, J= 7.2 Hz), 5.66 (1H, d, J= 12 Hz), 7.41-7.44 (2H, m), 7.79 (1H, d, J= 12 Hz), 7.80-7.84 (2H, m).

HPLC = 95.6%

**Ejemplo 5:** N-[3-(3-Ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-metansulfonamida

0.196 g (1.82 mmoles) de 4-ciano-2H-pirazol-3-ilamina y 0.54 g (1.82 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-etil-metansulfonamida disueltos en 10 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo

resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de coloración amarillenta que pesa 324 mg (R= 52.4%) correspondiente a la N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-metansulfonamida.

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.21 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 2.95 (3H, s), 3.81 (2H, q,  $J= 6.8$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz), 7.58-7.60 (1H, m), 7.64 (1H, t,  $J= 7.6$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J= 7.2$  Hz), 8.06 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.78 (1H, d,  $J= 4$  Hz).

MS (ES)  $m/z = 342$  (MH $^+$ )

HPLC = 98.9%

**Ejemplo 6:** N-Etil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida

0.36 g (1.86 mmoles) de 5-amino-1H-pirazol-4-il)-tiofen-2-il-metanona y 0.55 g (1.86 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-etil-metansulfonamida disueltos en 10 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, y al enfriarse la mezcla de reacción, se forma un precipitado que se filtra, se lava primero con ácido acético, después con solución saturada de bicarbonato sódico y finalmente con agua. Se obtiene un sólido de coloración amarillenta que pesa 472 mg (R= 59.6%)

correspondiente a la N-etil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.23 (3H, t, J= 7.6 Hz), 2.97 (3H, s), 3.82 (2H, q, J= 6.8 Hz), 7.17 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.18-7.20 (1H, m), 7.57-7.60 (2H, m), 7.62 (1H, t, J= 7.2 Hz), 7.69 1H, dd, J= 4.8 y 1.2 Hz), 7.99-8.02 (1H, m), 8.07-8.1 (3H, m), 8.69 (1H, s), 8.80 (1H, d, J= 4.4 Hz). MS (ES) m/z = 427 (MH<sup>+</sup>).

HPLC = 98.3%

**Ejemplo 7:** N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-bencenosulfonamida

1.25 g (4.32 mmoles) de N-(3-acetil-fenil)-N-metil-bencenosulfonamida se disuelven en 10 ml de dimetil acetal de la N,N-dimetilformamida y la disolución resultante se mantiene a reflujo por espacio de 18 horas. Se elimina el exceso de reactivo volátil por destilación a presión reducida obteniéndose un crudo que se cromatografía sobre sílica gel utilizando un gradiente de acetato de etilo/metanol como eluyente. Se obtienen 1.25 g (R= 84%) en forma de un sólido blanco amarillento que corresponde a la N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-bencenosulfonamida.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.92 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.19 (3H, s), 5.58 (1H, d, J= 12 Hz), 7.21-7.23 (1H, m), 7.33 (1H, t, J= 8 Hz), 7.41-7.46 (2H, m), 7.52-7.58 (4H, m), 7.76 (1H, d, J=12 Hz), 7.77-7.80 (1H, m).

HPLC = 100%

**Ejemplo 8:** N-[3-(3-Ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-bencenosulfonamida

0.134 g (1.24 mmoles) de 4-ciano-2H-pirazol-3-ilamina y  
 0.43 g (1.24 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-bencenosulfonamida disueltos en 10 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de coloración amarillenta que pesa 205 mg (Rendimiento 42%) correspondiente a la N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-bencenosulfonamida.

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.23 (3H, s), 7.13 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.45-7.63 (6H, m), 7.83 (1H, s), 7.93-7.97 (1H, m), 8.37 (1H, s), 8.75 (1H, d,  $J=4.4$  Hz).

MS (ES)  $m/z = 390$  (MH $^+$ )

HPLC = 99.0%

**Ejemplo 9:** N-Metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-bencenosulfonamida

0.43 g (2.23 mmoles) de (5-amino-1H-pirazol-4-il)-tiofen-2-il-metanona y 0.8 g (2.23 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-

metansulfonamida disueltos en 10 ml de ácido acético  
glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas.  
Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por  
destilación a presión reducida y sobre el residuo  
5 resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de  
disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las  
dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de  
diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10  
ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio.  
10 La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un  
aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de  
coloración amarillenta que pesa 872 mg (R= 82.3%)  
correspondiente a la N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-  
pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-bencenosulfonamida.

15  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.24 (3H, s), 7.07 (1H, d,  $J=$   
4.4 Hz), 7.19 (1H, t,  $J=$  4 Hz), 7.28-7.31 (1H, m), 7.46-  
7.62 (6H, m), 7.7 (1H, d,  $J=$  5.2 Hz), 7.82 (1H, t,  $J=$  2  
Hz), 7.97 (1H, d,  $J=$  6.8 Hz), 8.09 (1H, d,  $J=$  3.6 Hz), 8.66  
20 (1H, s), 8.79 (1H, d,  $J=$  4.4 Hz).

MS (ES)  $m/z$  = 475 (MH $^+$ )

HPLC = 97.9%

25 **Ejemplo 10:** N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-  
N-etil-bencenosulfonamida

1.05 g (3.46 mmoles) de N-(3-acetil-fenil)-N-etil-  
bencenosulfonamida se disuelven en 10 ml de dimetil acetal  
de la N,N-dimetilformamida y la disolución resultante se  
30 mantiene a reflujo por espacio de 18 horas. Se elimina el  
exceso de reactivo volátil por destilación a presión  
reducida obteniéndose un crudo que se cromatografía sobre  
silica gel utilizando un gradiente de acetato de

etilo/metanol como eluyente. Se obtienen 1.2 g (R= 96%) en forma de un sólido blanco amarillento que corresponde a la N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-etil-bencenosulfonamida.

5

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.06 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 2.92 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.62 (2H, q,  $J= 7.6$  Hz), 5.56 (1H, d,  $J= 12.4$  Hz), 7.14-7.17 (1H, m), 7.35 (1H, t,  $J= 7.6$  Hz), 7.42-7.49 (3H, m), 7.52-7.60 (3H, m), 7.76 (1H, d,  $J=12.4$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J= 8$  Hz).

10

HPLC = 100%

**Ejemplo 11:** N-[3-(3-Ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-bencenosulfonamida

15

0.15 g (1.38 mmoles) de 4-ciano-2H-pirazol-3-ilamina y 0.50 g (1.38 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-etil-bencenosulfonamida disueltos en 10 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de coloración amarillenta que pesa 260 mg (R= 47%) correspondiente a la N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-bencenosulfonamida.

20

25

30

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.14 (3H, t,  $J$ = 6.8 Hz), 3.66 (2H, q,  $J$ = 7.2 Hz), 7.12 (1H, d,  $J$ = 4.8 Hz), 7.26 (1H, d,  $J$ = 7.6 Hz), 7.46-7.65 (6H, m), 7.76 (1H, s), 8.02 (1H, d,  $J$ = 7.6 Hz), 8.38 (1H, s), 8.76 (1H, d,  $J$ = 4.4 Hz).

5 MS (ES)  $m/z$  = 404 (MH $^+$ )

HPLC = 98.9%

**Ejemplo 12:** N-Etil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo  
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-bencenosulfonamida

10

0.33 g (1.70 mmoles) de (5-amino-1H-pirazol-4-il)-tiofen-2-il-metanona y 0.61 g (1.70 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-etil-bencenosulfonamida disueltos en 10 ml de ácido acético glacial se  
15 mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato  
20 sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da  
25 un sólido de coloración amarillenta que pesa 535 mg ( $R$ = 64.4%) correspondiente a la N-etil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-bencenosulfonamida.

30

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.15 (3H, t,  $J$ = 7.6 Hz), 3.67 (2H, q,  $J$ = 7.6 Hz), 7.07 (1H, d,  $J$ = 4.4 Hz), 7.18-7.21 (1H, m), 7.27-7.30 (1H, m), 7.51 (2H, t,  $J$ = 7.6 Hz), 7.56 (1H, t,  $J$ = 7.6 Hz), 7.60-7.67 (4H, m), 7.69 (1H, dd,  $J$ = 5.2 Hz y  $J$ = 1.2 Hz), 7.75 (1H, t,  $J$ = 2 Hz), 8.06 (1H, d,  $J$ = 7.6

Hz), 8.09 (1H, d, J= 3.6 Hz), 8.67 (1H, s), 8.79 (1H, d, J= 4.4 Hz).

MS (ES)  $m/z$  = 489 (MH<sup>+</sup>)

HPLC = 97.9%

5

**Ejemplo 13:** Comprimidos de 5 mg

|                                 |       |    |
|---------------------------------|-------|----|
| Compuesto del Ejemplo 2         | 5.0   | mg |
| Dióxido de silicio coloidal     | 0.6   | mg |
| Croscaramelosa sódica           | 12.0  | mg |
| Talco                           | 4.0   | mg |
| Estearato de magnesio           | 1.5   | mg |
| Polisorbato 80                  | 1.0   | mg |
| Lactosa                         | 75.0  | mg |
| Hidroxipropil metilcelulosa     | 3.0   | mg |
| Polietilenglicol 4000           | 0.5   | mg |
| Dióxido de titanio E171         | 1.5   | mg |
| Celulosa microcristalina c.s.h. | 125.0 | mg |

**Ejemplo 14:** Cápsulas de 10 mg

10

|                                 |       |    |
|---------------------------------|-------|----|
| Compuesto del Ejemplo 2         | 10.0  | mg |
| Dióxido de silicio coloidal     | 0.6   | mg |
| Crospovidona                    | 12.0  | mg |
| Talco                           | 4.0   | mg |
| Estearato de magnesio           | 1.5   | mg |
| Laurilsulfato sódico            | 1.5   | mg |
| Lactosa                         | 77.0  | mg |
| Gelatina                        | 28.5  | mg |
| Dióxido de titanio E171         | 1.5   | mg |
| Indigotina E132                 | 0.02  | mg |
| Celulosa microcristalina c.s.h. | 155.0 | mg |

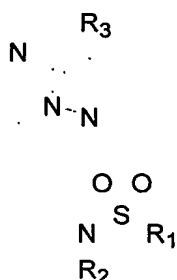


**Ejemplo 15: Gotas orales**

|                         |       |    |
|-------------------------|-------|----|
| Compuesto del Ejemplo 2 | 0.5   | g  |
| Propilenglicol          | 10.0  | g  |
| Glicerina               | 5.0   | g  |
| Sacarina sódica         | 0.1   | g  |
| Polisorbato 80          | 1.0   | g  |
| Esencia de limón        | 0.2   | g  |
| Etanol                  | 25.0  | mL |
| Agua purificada c.s.h.  | 100.0 | mL |

## REIVINDICACIONES

1) - Un compuesto de fórmula (I):

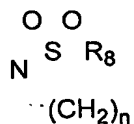


(I)

y sus sales farmacéuticamente aceptables; donde

$R_1$  se selecciona entre alquil, cicloalquil( $C_3-C_6$ ), -O-alquil( $C_1-C_6$ ), -NH-alquil( $C_1-C_6$ ), -N(dialquil( $C_1-C_6$ )), alquil( $C_1-C_6$ )-O-alquil( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )-NH-alquil( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )-N(dialquil( $C_1-C_6$ )), fenil, fenil monosustituido, furanil, tienil, tiazolil y piridil;

$R_2$  se selecciona entre hidrógeno, alquil( $C_1-C_6$ ), alquenil( $C_2-C_6$ ), alquinil( $C_2-C_6$ ) y cicloalquil( $C_3-C_6$ ); o bien  $R_1$  y  $R_2$  forman un ciclo de estructura:



donde  $n$  es un entero de 0 a 3 inclusive;

$R_3$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquil( $C_1-C_6$ ), cicloalquil( $C_3-C_6$ ), alquenil( $C_2-C_6$ ), alquinil( $C_2-C_6$ ), -O-alquil( $C_1-C_6$ ), halo-alquil( $C_1-C_6$ ), -CN, -SO<sub>2</sub>- $R_4$ , -NH- $R_4$ , -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO-NHR<sub>6</sub>, COOR<sub>6</sub>, -C(NR<sub>7</sub>)R<sub>6</sub>, fenil, fenil sustituido, heteroaril y heteroaril sustituido;

$R_4$  y  $R_5$  se seleccionan independientemente entre alquil( $C_1-C_6$ ), cicloalquil( $C_3-C_6$ ), aril y heteroaril;

R<sub>6</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenil, fenil sustituido, furanil, furanil sustituido, tienil, tienil sustituido, tiazolil, tiazolil sustituido, piridil y piridil sustituido;

R<sub>7</sub> se selecciona entre alquil, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -OH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-N(dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)), fenil, fenil monosustituido, furanil, tienil, tiazolil y piridil; y

R<sub>8</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), aril y heteroaril sustituido o no; a condición de que:

R<sub>1</sub> no puede ser p-tolil y R<sub>2</sub> metil y R<sub>3</sub> benzoil simultáneamente; y

R<sub>1</sub> no puede ser p-tolil y R<sub>2</sub> etil y R<sub>3</sub> furanil-2-carbonil simultáneamente.

2) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son grupos independientes y tienen los significados definidos en la fórmula (I) y R<sub>3</sub> es un grupo ciano.

3) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 donde R<sub>1</sub> se selecciona entre metil, etil, n-propil, n-butil, fenil y 4-metoxi-fenil; y R<sub>2</sub> se selecciona entre metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, ciclopropil y 2-propinil.

4) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son grupos independientes y tienen los significados definidos en la fórmula (I) y R<sub>3</sub> es un grupo tiofen-2-carbonil.

5) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 donde R<sub>1</sub> se selecciona entre metil, etil, n-propil, n-butil, fenil y 4-metoxi-fenil; y R<sub>2</sub> se selecciona entre metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, ciclopropil y 2-propinil.

6) - Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 2 y 3 donde dicho compuesto se selecciona entre el grupo consistente en:

N-[3-(3-Ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-metansulfonamida;

N-[3-(3-Ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-metansulfonamida;

N-[3-(3-Ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-bencenosulfonamida; y

N-[3-(3-Ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-bencenosulfonamida.

7) - Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 4 y 5 donde dicho compuesto se selecciona entre el grupo consistente en:

N-Metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;

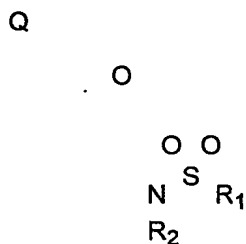
N-Etil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;

N-Metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-bencenosulfonamida; y

N-Etil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-bencenosulfonamida.

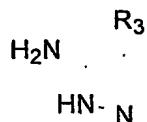
8) - Un procedimiento para la obtención del compuesto de fórmula (I) y de sus sales farmacéuticamente aceptables

según la reivindicación 1, caracterizado por la reacción del intermedio (II):



(II)

donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen igual significado que en (I) y Q es un grupo saliente adecuado seleccionado entre N(dialquil( $C_1-C_6$ )), alquiltio( $C_1-C_6$ ) y alcoxi( $C_1-C_6$ ), con el intermedio (III):



(III)

donde  $R_3$  tiene igual significado que en (I) y opcionalmente, tratamiento de los compuestos de la reivindicación 1 en forma de base libre con un ácido para formar la sal correspondiente.

9) - Un procedimiento según la reivindicación 8 caracterizado porque se utiliza el intermedio de fórmula (II) donde Q se selecciona entre dimetilamino, metiltio y metoxi.

10)- Un método para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor GABA-A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

5

11)- Un método para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación de la subunidad  $\alpha 1$  del receptor GABA-A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

10

12)- Un método para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación de la subunidad  $\alpha 2$  del receptor GABA-A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

15

13) - Un método para el tratamiento o la prevención de la ansiedad en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

20

14) - Un método para el tratamiento o la prevención de la epilepsia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

25

15) - Un método para el tratamiento o la prevención de las alteraciones del sueño en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

30

16) - Un método para el tratamiento o la prevención del insomnio en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

5

17) - Un método para la inducción de sedación-hipnosis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

10

18) - Un método para la inducción de anestesia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

15

19) - Un método para modular el tiempo necesario para inducir el sueño y su duración en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

20

20) - Un método para la inducción de relajación muscular en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

25

21) - Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 en asociación con excipientes terapéuticamente inertes.

PCT/EP2004/008208





**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**